

子宮頸部異形成の進行と消退におけるヒトパピローマウイルスの関与とその細胞像について

著者	丸田 純一
号	2875
発行年	1996
URL	http://hdl.handle.net/10097/21360

氏 名（本籍）
丸 田 純 一

学 位 の 種 類
博 士（医 学）

学 位 記 番 号
医 第 2 8 7 5 号

学位授与年月日
平 成 8 年 3 月 8 日

学位授与の条件
学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴
昭 和 62 年 3 月 25 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目
子宮頸部異形成の進行と消退におけるヒトパピロー
マウイルスの関与とその細胞像について

（主 査）
論文審査委員
教授 矢 嶋 聰 教授 折 笠 精 一
教授 名 倉 宏

論文内容要旨

子宮頸部異形成の進行と消退におけるヒトパピローマウイルスの関与とその特徴的細胞像について後方視的に検討した。対象は子宮頸部異形成のパラフィン包埋組織 262 例（進行例 102 例，消退例 160 例）の中で DNA を抽出できた 219 例（進行例 76 例，消退例 143 例）である。PCR 法により HPV が検出されたのは 99 例（45.2%）であり，型別内訳は 16 型：64 例（65%），18 型：3 例（3%），6/11 型：7 例（7%），型不明：25 例（25%）であった。異形成の程度別 HPV 検出率は，軽度異形成：17%（1/6），中等度異形成：42%（54/128），高度異形成：49%（44/90）であった。予後別の HPVs，HPV16/18 検出率，および HPVs 中の HPV16/18 占有率は，それぞれ，進行群：38.2%，31.6%，82.8%，消退群：48.9%，30.1%，61.4%であった。いわゆる high risk HPV は，進行群，消退群にほぼ同程度検出されたが，全 HPV 検出群に対するその占有率は進行群が高かった。low risk といわれる HPV6/11 型が検出された 7 例はすべて消退群であり，進行群からは検出されなかった。つぎに，HPVDNA が検出された 99 例に，あらかじめ頸部組織より HPV6/11DNA が検出されている 14 症例を加えた，計 113 例の頸部擦過スミアを用いて，いわゆる HPV 感染の細胞像：dyskeratosis, koilocytosis, multinucleation, amphophilia, smudged nucleus, giant cell, condylomatous parabasal cell の出現頻度を検討した。その結果，これらの細胞像の出現頻度は，それぞれ，異形成の程度の低いものは高いものより，low risk HPV 感染は high risk HPV 感染よりも，進行群は消退群よりも高い傾向があった。そして，high risk HPV 感染の所見は，それ以外の型の感染例より有意に弱く，とりわけ koilocytosis の出現頻度が有意に低かった。

以上より，異形成の進行に伴い high risk HPV の感染率が上昇していることが示された。high risk HPV の感染が，異形成の消退群にも予想以上に認められたことから，異形成の進行には high risk HPV とともに他の因子の関与が重要であることが示唆された。そして，いわゆる HPV 感染細胞像は，異形成の程度，HPV の型，異形成の予後の違いによってある程度の差が認められ，予後の良い異形成に，むしろ細胞所見が強いことが示された。

審 査 結 果 の 要 旨

子宮頸癌に対するヒトパピローマウイルス（HPV）の関与を示唆した zur Hausenn の報告以来、HPV 研究は飛躍的に進歩し、現在までに発見された HPV type は 70 種類以上に及んでいる。そのうち、女性性器に親和性のあるのは 20 種類と言われる。なかでも、16, 18 型は頸癌組織の 90% 以上から検出されることから high risk HPV とされ、6, 11 型は、おもに尖圭コンジローマから検出され、頸癌組織からは検出されないことから、low risk HPV とされている。しかし、感染から癌化へ至る HPV の自然史については、いまだ不明な部分も多い。

本研究は、第一に異形成の進行群、消退群における HPV を検出し、HPV 感染と異形成の予後との関係を検討するとともに、第二に、細胞診のレベルで、いわゆる HPV 感染細胞像と異形成の予後との関係を比較検討したものである。

対象は子宮頸部異形成のパラフィン包埋組織 256 例（進行例 96 例、消退例 160 例）の中で DNA を抽出できた 213 例（進行例 70 例、消退例 143 例）である。PCR 法により HPV が検出されたのは 98 例（46.0%）であり、型別内訳は 16 型：64 例（30%）、18 型：2 例（0.9%）、6/11 型：7 例（3.3%）、型不明：25 例（11.7%）であった。異形成の程度別 HPV 検出率は、中等度異形成：43%（54/125）、高度異形成：50%（44/88）であった。異形成の予後別 HPV 検出率、HPV16/18 検出率、および HPV 検出例中の HPV16/18 占有率は、それぞれ、進行群：40.0%、32.9%、82.1%、消退群：48.9%、30.1%、61.4%であった。いわゆる high risk HPV は、進行群、消退群にほぼ同程度検出されたが、全 HPV 検出群に対するその占有率は進行群が高かった。low risk といわれる HPV6/11 型が検出された 7 例はすべて消退群であり、進行群からは検出されなかった。

次に、HPV DNA が検出された 99 例に、あらかじめ頸部組織より HPV6/11 DNA が検出されている 14 症例を加えた、計 113 例の頸部擦過スミアを用いて、いわゆる HPV 感染の細胞像：dyskeratosis, koilocytosis, multinucleation, amphophilia, smudged nucleus, giant cell, condylomatous parabasal cell の出現頻度を比較検討した。その結果、これらの細胞像の出現頻度は、それぞれ、異形成の程度の低いものは高いものより、low risk HPV 感染は high risk HPV 感染よりも、進行群は消退群よりも高い傾向があった。しかし、これらの細胞像の観察から HPV 型の同定や異形成の予後の判定をすることには慎重であるべきと思われた。

本研究は、消退する異形成にも進行する異形成とほぼ同定度に high risk HPV が感染していることを初めて明らかにし、頸癌の発生が high risk HPV のみではおこらず、その他の因子も重要であることを示唆した点、そして、いわゆる HPV 感染細胞像は、予後の良い異形成に所見が強く出現する傾向があることを報告した点で独創的であり、学位に十分値するものである。